

# Mecanismos moleculares del desarrollo temprano de embriones 45,X0 (síndrome de Turner)

Beatriz A. Espinosa-Ahedo

Laboratorio de Andrología, Centro de Diagnóstico en Fertilidad y Especialidades de la mujer (CEDIFEM), Ciudad de México, México

## Resumen

El síndrome de Turner (ST) es causado por la ausencia del segundo cromosoma sexual, dando lugar a individuos con fenotipo femenino. Se presenta en 1/2,500 recién nacidas vivas y se estima que solo el 1% de los embriones con ST logran llegar al término de su gestación. Estas pacientes presentan baja estatura, infertilidad, enfermedades cardíacas, renales y autoinmunes. Estudios han revelado alteraciones celulares y moleculares que explican la alta mortalidad en la etapa prenatal, complicaciones obstétricas y comorbilidades en estas pacientes. El objetivo de este estudio fue revisar el conocimiento actual sobre el desarrollo de embriones con ST y su impacto en la salud de las pacientes. Se consideró la literatura científica actualizada. Se han reportado diversas alteraciones celulares y moleculares en etapas prenatales en embriones con ST que impactan en la salud de estas pacientes. La comprensión de estos mecanismos nos permitirá brindar una mejor atención obstétrica que se verá reflejada hasta la vida adulta de estas.

**Palabras clave:** Síndrome de Turner. Desarrollo embrionario. Aborto.

## Molecular mechanisms of early development of 45,X0 embryos (Turner syndrome)

### Abstract

Turner syndrome (TS) is caused by the absence of the second sex chromosome, giving rise to individuals with a female phenotype. It occurs in 1/2,500 live newborns, and it is estimated that only 1% of embryos with TS manage to reach the end of their gestation. These patients have short stature, infertility, cardiac, renal, and autoimmune diseases. Studies have revealed cellular and molecular alterations that explain the high mortality in the prenatal stage, obstetric complications, and comorbidities. The objective of this study was to review the current knowledge about the development of embryos with TS and its impact on the health of patients. The updated scientific literature was reviewed. Various cellular and molecular alterations have been reported in prenatal stages in embryos with TS, which have an impact on the health of these patients. The understanding of these mechanisms will allow us to provide better obstetric care that will be reflected until their adult life.

**Keywords:** Turner syndrome. Embryonic development. Abortion.

### Correspondencia:

Beatriz A. Espinosa-Ahedo  
E-mail: baea\_33@hotmail.com

Fecha de recepción: 04-05-2023  
Fecha de aceptación: 04-03-2024  
DOI: 10.24875/PER.23000009

Disponible en internet: 03-04-2024  
Perinatol Reprod Hum. 2024;38(1):26-30  
www.perinatologia.mx

0187-5337/© 2024. Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

El síndrome de Turner (ST) es causado por una monosomía del cromosoma X, cuya fórmula cromosómica más frecuente es 45,X y todos los individuos presentan fenotipo femenino; fue descrito en 1938 por el endocrinólogo Henry Turner<sup>1</sup>, posteriormente Ford et al. asociaron el ST con la ausencia del segundo cromosoma sexual en 1959<sup>2</sup>, se presenta en 1/2,500 recién nacidas vivas<sup>3</sup> y entre las características más comunes se encuentran talla baja, disgenesia gonadal, cardiopatías, infertilidad y nefropatías<sup>4</sup>. Se calcula que el 3% de los embriones tienen ST y que solo el 1% de estos embriones logra sobrevivir; por otro lado, alrededor del 50% de las pacientes con este síndrome son mosaicos, lo que sugiere que la supervivencia de los fetos con cariotipo 45,X es incluso menor al 1%<sup>5</sup>.

El mejor entendimiento de estos mecanismos puede mejorar la atención de estas pacientes desde etapas muy tempranas, mejorando también su calidad de vida, ya que las alteraciones celulares y moleculares observadas durante la etapa prenatal tienen un impacto en su salud hasta la vida adulta (además del alto porcentaje de aborto).

## Alteraciones prenatales

En un estudio realizado por Surerus et al. se analizaron varias características ultrasonográficas en fetos con cariotipo 45,X donde se observó que el 62.2% de ellos presentó alteraciones cardíacas y una translucencia nucal más elevada con respecto a los fetos que no tenían alteraciones cardíacas<sup>6</sup>. Con relación a lo anterior, se ha observado una mayor prevalencia de higroma quístico en embriones con alteraciones cromosómicas, incluido el ST, así como una mayor relación entre el ancho del higroma quístico con el diámetro biparietal en fetos con alteraciones cromosómicas, lo que, a su vez, sirve como predictor de muerte fetal en estos casos<sup>7</sup>.

Por su parte, Álvarez-Nava et al. demostraron que los fetos con ST presentaron niveles elevados de alfa-fetoproteína ( $\alpha$ -FP) y de gonadotropina coriónica humana durante el segundo trimestre de gestación, lo cual también se asoció con un mayor riesgo de muerte fetal<sup>8</sup>. En otro estudio se observó que niveles elevados de  $\alpha$ -FP se asocian con mayor riesgo de complicaciones obstétricas como preeclampsia, retraso en el crecimiento intrauterino, parto prematuro, muerte fetal y aborto espontáneo<sup>9</sup>; lo cual puede contribuir a las complicaciones obstétricas observadas en el ST.

## Alteraciones del ciclo celular

También se ha reportado un ciclo celular más prolongado en células con cariotipo 45,X, lo cual provocaría una disminución en el número de células en algunos tejidos durante la organogénesis y, a su vez, esto tendrá consecuencias fenotípicas en estas pacientes tanto en etapas tempranas embrionaria y fetal, como neonatal, pediátrica, adolescente y adulta<sup>10</sup>.

Lo anterior se fundamenta en la presencia de genes asociados a la regulación ciclo celular en el cromosoma X; por ejemplo, en humanos el gen *HCFC1* (*Host Cell Factor C1*) se encuentra en la región Xq28, cuyos transcritos se expresan abundantemente en los tejidos placentarios y fetales, por lo que se sugiere que participa en la proliferación celular favoreciendo el paso por la fase G1, asegurando una correcta citocinesis durante la fase M; así, la haploinsuficiencia de este gen prolongaría el ciclo celular de las células 45,X<sup>11</sup>.

## Modificaciones en la expresión genética

Al comparar la expresión genética de los genes *VGLL1*, *GATA3*, *STS*, *PAPPA2* y *CSF2RA* en placentas con cariotipo 46,XX se observó que dichos genes se expresaron al menos cinco veces más con respecto al mismo tejido con cariotipo 45,X; los resultados sugieren que la haploinsuficiencia de estos genes altera la placentación y podría explicar la alta mortalidad del ST en etapa prenatal<sup>5</sup>. De los genes antes mencionados, *GATA3* está implicado en el desarrollo embrionario, ya que se expresa en el trofotodermo de embriones mamíferos tempranos, jugando un papel crucial en el desarrollo de estos y su regulación a la baja (como demostraron Urbach y Benvenisty), en embriones de ratón previo a la implantación disminuye la expresión de *Cdx2*, lo que inhibe la transición de mórula a blastocisto<sup>12,13</sup>. Mientras que en estudios realizados en células troncales pluripotentes inducidas con ST se reafirmó una disminución en la expresión de los genes *CSF2RA* y *PPP2R3B*, el gen *CSF2RA* es un gen pseudoautosómico que codifica para una subunidad del receptor del factor estimulante de granulocitos y macrófagos, el cual es esencial para el desarrollo de la placenta<sup>14</sup>; estos resultados coinciden con los de Urbach y Benvenisty en que una menor expresión de este gen produce una placentación inadecuada que puede ser responsable, al menos parcialmente, del alto porcentaje de abortos en estos embriones.

Se sabe que el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) tiene efecto específico para el endotelio

e interviene en la señalización implicada en la transformación embrionaria endocárdica a mesenquimatosa en las almohadillas endocárdicas; la sobreexpresión de VEGF durante el desarrollo fetal está asociada a hidropesía fetal y defectos cardíacos congénitos (los cuales se observan en fetos con ST), por lo que se ha hipotetizado que el exceso de este factor de crecimiento produce algunas características observadas en las pacientes con ST como baja estatura y disgenesia gonadal, y que si pudiera limitarse el exceso de VEGF en etapa prenatal probablemente se podría disminuir la expresión fenotípica del ST<sup>15</sup>.

En registros de nacimiento de 74 pacientes con diferentes variantes de ST, se observó que cuando solo existía una copia del gen *SHOX* (*Short Stature Homeobox*) ubicado en la región pseudoautosómica de los cromosomas sexuales, la incidencia de retraso en el crecimiento intrauterino era mucho mayor que cuando existían dos copias de este mismo gen en otras variantes del ST, con una incidencia del 39 y 1% respectivamente; lo cual sugiere que la presencia del gen *SHOX* en ambos cromosomas sexuales influye en el desarrollo intrauterino<sup>16</sup>.

Como ya se mencionó, las pacientes con ST tienen mayor riesgo de presentar alteraciones cardíacas, lo cual es un factor de riesgo de muerte temprana en estas pacientes y se estima que el 30% de las mujeres con ST presenta válvula aórtica bicúspide. Esto podría estar condicionado por las diferencias en la expresión génica<sup>17</sup>.

En un estudio que se hizo para evaluar la expresión genética en líquido amniótico de fetos con ST vs. fetos femeninos euploides durante el segundo trimestre de gestación se observaron diferencias importantes en la expresión de genes, por ejemplo: el gen del factor nuclear de células T activadas 3 (*NFATC3*, por sus siglas en inglés) mostró una sobreexpresión en las muestras con ST con respecto a los controles, anteriormente esto ha sido asociado a coartación de aorta e hipertensión, lo cual ha sido asociado a este síndrome; de igual forma, el gen del receptor de lipoproteínas de baja densidad (*LDLR*, por sus siglas en inglés) también mostró una sobreexpresión, lo cual ha sido asociado anteriormente a hiperlipidemia. Estos resultados podrían estar relacionados con mayores niveles de LDL en pacientes con ST en comparación con los controles; por otra parte, se observó una sobreexpresión del gen de la proteína de unión al factor de crecimiento parecido a la insulina 5 (*IGFBP5*), el cual está asociado a una relación deteriorada entre osteoblasto/osteoclasto, aumentando la senescencia celular, además, ratones

transgénicos que sobreexpresan este gen presentan inhibición del crecimiento, mayor mortalidad neonatal e infertilidad femenina. Por lo anterior, dichos genes son buenos candidatos para seguir estudiando su posible relación con el fenotipo del ST<sup>18</sup>.

En el tema reproductivo, se ha observado una apoptosis acelerada en ovocitos de fetos con ST y se estima que hay un 70% de ovocitos apoptóticos en ovarios cariotipo 45,X a las 20 semanas de gestación<sup>19</sup>. Se han asociado diversos genes de los cromosomas sexuales con esta disminución de ovocitos en fetos con ST, como por ejemplo el gen de la proteína monogénica ósea 15 (*BMP15* por sus siglas en inglés) que se encuentra en el brazo corto del cromosoma X, el cual está involucrado en el desarrollo folicular; el gen del componente 1 del receptor de membrana de progesterona (*PGRMC1* por sus siglas en inglés) y se ha relacionado con la señalización de la progesterona, por lo que su haploinsuficiencia podría estar relacionada con la falla ovárica prematura<sup>20</sup>.

### Polimorfismos de un solo nucleótido asociados al síndrome de Turner

Aunado a lo anterior, se ha reportado la presencia de diversos polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) con mayor frecuencia en mujeres con ST con respecto a mujeres 46,XX, que también podrían participar en el fenotipo de las pacientes.

En un estudio realizado en Brasil, se evaluaron cinco polimorfismos asociados al gen del receptor de estrógeno 1 (*RE1*): rs543650, rs1038304, rs2046210, rs2234693 y rs9340799, de los cuales se observó que las pacientes homocigotas del rs2234693 y/o para el haplotipo GCG se asocia con la densidad mineral ósea del cuello femoral interior y la cadera total, por lo que los autores consideran que la identificación de polimorfismos relacionados con los estrógenos pueden contribuir a la individualización del tratamiento de pacientes con ST<sup>21</sup>. En otro estudio brasileño se encontró con mayor frecuencia el polimorfismo C1858T del gen *PTPN22* (asociado a enfermedades autoinmunes tiroideas) en su población con ST con respecto a mujeres sanas<sup>22</sup>; sin embargo, en población mexicana no se observó esta diferencia, pero sí una mayor frecuencia del polimorfismo rs2305767 en el gen de la miosina 9 (*MYO9B*) en pacientes con ST que en mujeres sanas; dicho polimorfismo está asociado a enfermedad celíaca y enfermedades intestinales inflamatorias<sup>23</sup>, también en México se observó una asociación significativa entre la variante rs9536282 del gen de la membrana

de *Kltho* (*KL*) y la malformación renal, lo mismo entre el polimorfismo rs4646536 del gen del citocromo P450, familia 27 subfamilia 27 miembro 1 (*CYP27B1*, por sus siglas en inglés) y una baja densidad mineral ósea, los autores también identificaron interacciones gen-gen entre las variantes de los genes *KL*, *CYP27B1* y el gen de receptor de vitamina D (*VDR*, por sus siglas en inglés) asociados al metabolismo de la vitamina D y a una densidad mineral ósea baja en pacientes con ST<sup>24</sup>. Es importante resaltar que si bien estos polimorfismos pueden variar entre poblaciones, como en el caso del gen *PTPN22* entre población con ST brasileña vs. mexicana, pueden influir en las diferencias fenotípicas observadas en las mujeres con ST y podrían ser referencia para personalizar el tratamiento en estas pacientes en cuanto al desarrollo de enfermedades autoinmunes en la edad adulta.

## Discusión

De acuerdo con la información reportada hasta el momento, es posible que uno o varios de los mecanismos descritos participen simultáneamente en la alta letalidad de los embriones con ST, lo cual permite entender los mecanismos moleculares que explican las complicaciones obstétricas observadas en estos embarazos y que tienen consecuencias hasta la vida adulta de estas pacientes. Y más importante aún, mediante el estudio del desarrollo de los embriones con ST también se podrán conocer los mecanismos moleculares que permiten que el 1% de los embriones con cariotipo 45,X lleven a término su gestación y en un futuro mejorar la atención que reciben los embarazos con diagnóstico de ST para aminorar las comorbilidades presentadas por estas pacientes, mejorando así su calidad y expectativa de vida.

Es interesante destacar que muchos de los genes involucrados en el fenotipo del ST no están presentes en los cromosomas sexuales, por lo que el estudio de estos casos podrá brindar información sobre cómo interactúan los genes a pesar de encontrarse en diferentes cromosomas y que la alteración en la expresión de estos influye en la alta variabilidad en el fenotipo que presentan estas pacientes. También hay que resaltar la presencia de diferentes polimorfismos que, en conjunto con la ausencia del segundo cromosoma sexual y las modificaciones epigenéticas, también influyen en el cuadro clínico que presentan estas pacientes.

En un estudio realizado en México se observó un alto nivel educativo en adultas con ST, ya que el 41% de las adultas mayores de 25 años habían concluido una carrera universitaria (a pesar del alto ausentismo

escolar debido al tratamiento), en contraste con el 12.8% en población femenina a nivel nacional<sup>25</sup>, resultados similares se observaron también en población estadounidense, donde se observó que el 33% de las adultas con ST tiene título universitario y el 10% estudió un posgrado<sup>26</sup>. Lo cual indica que cuando son atendidas adecuadamente pueden integrarse a la sociedad, es por esto que una detección oportuna y un tratamiento adecuado en etapas tempranas puede ayudar a mejorar su calidad y expectativa de vida. De ahí la importancia de seguir estudiando los mecanismos que producen las comorbilidades asociadas al ST, con la finalidad de mejorar la atención que reciben estas pacientes, incluso desde la etapa prenatal, lo cual tendrá un impacto positivo en su vida en todos los aspectos.

## Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

## Conflicto de intereses

La autora declara no tener conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** La autora declara que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** La autora declara que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** La autora declara que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Uso de inteligencia artificial para generar textos.** La autora declara que no ha utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

## Bibliografía

1. Turner HH. A syndrome of infantilism, congenital webbed neck, and cubitus valgus. *Endocrinology*. 1938;23(5):566-74.
2. Ford CE, Jones KW, Polani PE, de Almeida JC, Briggs, JH. A sex-chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner's syndrome). *Lancet*. 1959;(7075):711-3.
3. Pinsker JE. Clinical review: Turner syndrome: updating the paradigm of clinical care. *J Clin. Endocrinol Metab*. 2012;97(6):E994-E1003.
4. Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW, Hansen J. Morbidity in Turner syndrome. *J Clin Epidemiol*. 1998;51(2):147-58.

5. Urbach A, Benvenisty N. Studying early lethality of 45,XO (Turner's syndrome) embryos using human embryonic stem cells. *PLoS One*. 2009;4(1):e4175.
6. Surerus E, Huggon IC, Allan LD. Turner's syndrome in fetal life. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003;22(3):264-7.
7. Shimura M, Ishikawa H, Nagase H, Mochizuki A, Sekiguchi F, Koshimizu N, et al. Predicting the intrauterine fetal death of fetuses with cystic hygroma in early pregnancy. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2018;58(5):167-70.
8. Alvarez-Nava F, Soto M, Lanes R, Pons H, Morales-Machin A, Bracho A. Elevated second-trimester maternal serum  $\beta$ -human chorionic gonadotropin and amniotic fluid alpha-fetoprotein as indicators of adverse obstetric outcomes in fetal Turner syndrome. *J Obstet Gynaecol Res*. 2015;41(12):1891-8.
9. Ayyash M, Keerthy M, Roberson J, Shaman M. Recurrence rate for isolated elevated maternal serum alpha-fetoprotein levels and pregnancy outcomes. *Gen Test Mol Biomarkers*. 2022;26(9):443-8.
10. Álvarez-Nava F, Soto-Quintana M. The hypothesis of the prolonged cell cycle in Turner syndrome. *J Dev Biol*. 2022;10(2):16.
11. Julien E, Herr W. Proteolytic processing is necessary to separate and ensure proper cell growth and cytokinesis functions of HCF-1. *EMBO J*. 2003;22(10):2360-9.
12. Home P, Ray S, Dutta D, Bronshteyn I, Larson M, Paul S. GATA3 is selectively expressed in the trophoblast of peri-implantation embryo and directly regulates *Cdx2* gene expression. *J Biol Chem*. 2009;284(42):28729-37.
13. Home P, Kumar RP, Ganguly A, Saha B, Milano-Foster J, Bhattacharya B, et al. Genetic redundancy of GATA factors in the extraembryonic trophoblast lineage ensures the progression of preimplantation and postimplantation mammalian development. *Development*. 2017;144(5):876-88.
14. Li W, Wang X, Fan W, Zhao P, Chan YC, Chen S, et al. Modeling abnormal early development with induced pluripotent stem cells from aneuploid syndromes. *Hum Mol Genet*. 2012;21(1):32-45.
15. Brandenburg H, Steegers EA, Gittenberger-de Groot AC. Potential involvement of vascular endothelial growth factor in pathophysiology of Turner syndrome. *Med Hypotheses*. 2005;65(2):300-4.
16. Yaegashi N, Uehara S, Ogawa H, Hanew K, Igarashi A, Okamura K, et al. Association of intrauterine growth retardation with monosomy of the terminal segment of the short arm of the X chromosome in patients with Turner's syndrome. *Gynecol Obstet Invest*. 2000;50(4):237-41.
17. Gutierrez J, Davis BA, Nevenon KA, Ward S, Carbone L, Maslen CL. DNA methylation analysis of Turner syndrome BAV. *Front Genet*. 2022;13:872750.
18. Massingham LJ, Johnson KL, Scholl TM, Slonim DK, Wick HC, Bianchi DW. Amniotic fluid RNA gene expression profiling provides insights into the phenotype of Turner syndrome. *Hum Genet*. 2014;133(9):1075-82.
19. Modi DN, Sane S, Bhartiya D. Accelerated germ cell apoptosis in sex chromosome aneuploid fetal human gonads. *Mol Hum Reprod*. 2003;9(4):219-25.
20. Fukami M. Ovarian dysfunction in women with Turner syndrome. *Front Endocrinol*. 2023;14:1160258.
21. Scalco R, Trarbach E, Albuquerque EVA, Homma TK, Inoue-Lima TH, Nishi MY, et al. ESR1 polymorphism (rs2234693) influences femoral bone mass in patients with Turner syndrome. *Endocr Connect*. 2019;8(11):1513-9.
22. Bianco B, Verreschi IT, Oliveira KC, Guedes AD, Galera BB, Galera MF, et al. PTPN22 polymorphism is related to autoimmune disease risk in patients with Turner syndrome. *Scand J Immunol*. 2010;72(3):256-9.
23. Villanueva-Ortega E, Ahedo B, Fonseca-Sánchez MA, Pérez-Durán J, Garibay-Nieto N, Macías-Galaviz MT, et al. Analysis of PTPN22, ZFAT and MYO9B polymorphisms in Turner Syndrome and risk of autoimmune disease. *Int J Immunogenet*. 2017;44(4):153-7.
24. Barrientos-Rios R, Frias S, Velázquez-Aragón JA, Villaroel CE, Sánchez S, Molina B, et al. Low bone mineral density and renal malformation in Mexican patients with Turner syndrome are associated with single nucleotide variants in vitamin D-metabolism genes. *Gynecol Endocrinol*. 2019;35(9):772-6.
25. Domínguez Hernández C, Torres Morales A, Álvarez Hernández L, López-Collada VR, Murguía-Peniche T. Síndrome de Turner: experiencia con un grupo selecto de población mexicana. *Bol Med. Hosp Infant Mex*. 2013;70(6):467-76.
26. Elsheikh M, Dunger DB, Conway GS, Wass JA. Turner's syndrome in adulthood. *Endocr Rev*. 2002;23(1):120-40.